

P22129

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Applicant : M. WATANABE et al.

Appl No. : Not Yet Assigned

PCT Branch

I.A. Filed : 20 September 1999

PCT/JP00/06400

For : AGENT FOR ENHANCING STAMINA AND AGENT FOR PROMOTING
GLYCOGEN ACCUMULATION

CLAIM OF PRIORITY

Commissioner of Patents and Trademarks

Washington, D.C. 20231

Sir:

Applicant hereby claims the right of priority granted pursuant to 35 U.S.C. 119 based upon Japanese Application Nos .11-265755 filed 20 September 1999 and Application No. 2000-214529 filed 14 July 2000. The International Bureau already should have sent certified copies of the Japanese applications to the United States designated office. If the certified copies have not arrived, please contact the undersigned.

Respectfully submitted,
S. TAKADA et al.


Bruce H. Bernstein

Reg. No. 29,027

By 10/31/29/02

March 19, 2002
GREENBLUM & BERNSTEIN, P.L.C.
1941 Roland Clarke Place
Reston, VA 20191
(703) 716-1191

REC'D 15 NOV 2000

PCT/JP00/06400

WIPO

PCT

日本国特許庁

20.09.00

PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

JP00/6400

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日

Date of Application:

2000年 7月14日

出願番号

Application Number:

特願2000-214529

出願人

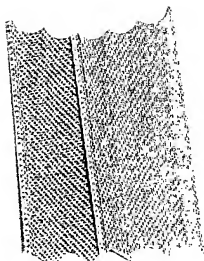
Applicant(s):

東海教育産業株式会社
天藤製薬株式会社

PRIORITY
DOCUMENT

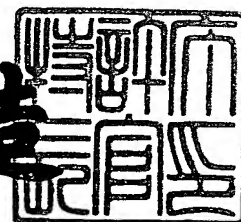
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年10月27日



特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

及川耕造



出証番号 出証特2000-30877-14

【書類名】	特許願
【整理番号】	A01326MA
【提出日】	平成12年 7月14日
【あて先】	特許庁長官 殿
【国際特許分類】	A61K
【発明者】	

【住所又は居所】 神奈川県秦野市東田原497-6

【氏名】 岩垣 永恒

【發明者】

【住所又は居所】 神奈川県厚木市関口 1 1 5 - 1 ダイアパレス本厚木 3
0 8

【氏名】 新居 利広

【發明者】

【住所又は居所】 神奈川県中郡大磯町国府新宿504-15

【氏名】 寺尾 保

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県厚木市森の里2-20-12

【氏名】 高田 繁生

【發明者】

【住所又は居所】 神奈川県伊勢原市東富岡517-2

【氏名】 長戸 康弘

【発明者】

【住所又は居所】 京都府福知山市篠尾新町 3-100 エル・アルカサル
703

【氏名】 村上 正裕

【特許出願人】

【識別番号】 596031963

【氏名又は名称】 東海教育産業株式会社

【特許出願人】

【識別番号】 592066572

【氏名又は名称】 天藤製薬株式会社

【代理人】

【識別番号】 100096219

【弁理士】

【氏名又は名称】 今村 正純

【選任した代理人】

【識別番号】 100092635

【弁理士】

【氏名又は名称】 塩澤 寿夫

【選任した代理人】

【識別番号】 100095843

【弁理士】

【氏名又は名称】 釜田 淳爾

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 038357

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 体力増進剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 縮合度 3 ～ 1 9 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を含む体力増進剤。

【請求項 2】 運動選手の持久力の維持又は向上のために使用する、請求項 1 に記載の体力増進剤。

【請求項 3】 疲労回復のために使用する、請求項 1 に記載の体力増進剤。

【請求項 4】 ポリ乳酸中における反復単位である乳酸が実質的に L - 乳酸から成る、請求項 1 から 3 の何れか 1 項に記載の体力増進剤。

【請求項 5】 縮合度 3 ～ 1 9 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物が、乳酸を不活性雰囲気下で脱水縮合し、得られた反応液のエタノールおよびメタノール可溶分を逆相カラムクロマトグラフィーに付し、pH 2 ～ 3 の 2 5 ～ 5 0 重量%のアセトニトリル水溶液で溶離後、pH 2 ～ 3 の 9 0 重量%以上のアセトニトリル水溶液で溶離した画分である、請求項 1 から 4 の何れか 1 項に記載の体力増進剤。

【請求項 6】 脱水縮合を窒素ガス雰囲気下、段階的減圧及び昇温により行う、請求項 5 に記載の体力増進剤。

【請求項 7】 逆相カラムクロマトグラフィーを、ODS カラムクロマトグラフィーにより行う請求項 5 又は 6 に記載の体力増進剤。

【請求項 8】 請求項 1 から 7 の何れかに記載の体力増進剤を含む補助食品

。

【発明の詳細な説明】

【0 0 0 1】

【発明の属する技術分野】

本発明は、運動選手用の補助食品 (supplement) 等として有用な体力増進剤に関する。より詳細には本発明は、特定の縮合度を有するポリ乳酸混合物を有効成分として含む体力増進剤に関する。

【0 0 0 2】

【従来技術】

近年、運動生理学や栄養生理学等の分野において持久力、筋力、運動能力等の体力の向上を目的とした食事指導が各種スポーツ選手に行われるようになってきている。例えば、蛋白質は筋力の強化に必要であり、脂肪や炭水化物は重要なエネルギー源である。さらに骨強化にはカルシウム摂取が必要であり、ヘモグロビンの構成成分である鉄は、酸素の体内輸送に極めて重要な役割を果たしている。例えば、高脂肪食によってエネルギー産生能が向上し、効率の良いエネルギー代謝の確立を促すことができること、特に単価不飽和脂肪酸の有効性が報告されており、あるいは高蛋白食摂取時に高い運動能力が得られるといった報告などがある。

【0003】

また近年、様々な成分が、免疫能や代謝機能の調節に関与することが知られるようになり、各種栄養剤に利用されるようになってきた。例えばアルギニンは、乳児にとって準必須アミノ酸といわれる成分であり、体内では蛋白質が代謝されて生成する有毒なアンモニアを解毒するのに必要であるほか、ポリアミンの前駆物質としても機能すること、筋肉代謝に関与すること、体内で窒素利用効率改善効果のあること及び免疫賦活作用等が知られている。

【0004】

また、グルタミンは骨格筋アミノ酸プールの50～60%、血漿アミノ酸プールの約20%を占めるアミノ酸であり、小腸上皮細胞では主要なエネルギー源であるといわれている。又、グルタミン欠乏は腸管萎縮の原因ともいわれ、免疫系への影響も示唆されている。このため、近年経腸栄養剤や輸液の分野で注目され、利用に関する技術が開示されている（特開平2-119762号公報、特開平3-264525号公報、特開平5-236909号公報）。さらに、スポーツ生理学の分野でもグルタミンが注目され、運動によって消費されたグリコーゲン補充や疲労時の免疫能の回復に効果のあることが示されている（吉田匡央、月刊フードケミカル、1994-10、46）。

【0005】

さらに、体力増進剤や疲労回復剤として、民間療法的に様々な動植物のエキス

等を用いた健康食品が数多く出回っているが、日常に多食されているものは少なく、多量かつ長期的に摂った場合の安全性については確認されていない。

【0006】

また、医薬品としては、特定された有効成分を高度に濃縮したもの及び化学的に合成したものが使用され、治療効果は明確に現れるが、副作用の危険性も考えられる。健康食品や補助食品等では副作用の危険性よりも、長期摂取における安全性を優先させるべきである。

【0007】

これまでの研究により、縮合度3～19の環状及び／又は鎖状のポリL-乳酸混合物は、抗悪性腫瘍剤として（特開平9-227388号公報および特開平10-130153号公報）、また癌患者のQOL改善剤として（特願平11-39894号明細書；日本癌治療学会誌第33巻第3号第493頁）有用であることが報告されている。しかしながら、縮合度3～19の環状及び／又は鎖状のポリL-乳酸混合物が運動選手に及ぼす影響については報告されていない。特に、縮合度3～19の環状及び／又は鎖状のポリL-乳酸混合物が、運動選手の持久力の向上、即ち、運動時の体力、持久力の向上に寄与するかどうかは全く不明であった。

【0008】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、スポーツ愛好家又はスポーツ選手等の運動持久力の向上を目指す人の運動能力を高めるのに有効である体力増進剤を提供することを解決すべき課題とした。また、本発明は上記体力増進剤を利用した補助食品を提供することを解決すべき課題とした。

【0009】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、上記課題を解決することを目的とした検討を行うために、縮合度3～19の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を、学生の長距離選手に一定期間投与し、各選手のトレーニング量、体重変化、並びに幾つかの生理学的パラメーターを測定した。その結果、ポリ乳酸混合物を投与した選手の方が、持久性

トレーニングに対する抵抗性が向上し、運動記録が向上することが判明した。本発明はこれらの知見に基づいて完成したものである。

【0010】

即ち、本発明によれば、縮合度3～19の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を含む体力増進剤が提供される。

本発明の体力増進剤は、好ましくは、運動選手の持久力の維持又は向上のために、あるいは疲労回復のために使用される。

【0011】

好ましくは、ポリ乳酸中における反復単位である乳酸は実質的にL-乳酸から成る。

好ましくは、縮合度3～19の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物は、乳酸を不活性雰囲気下で脱水縮合し、得られた反応液のエタノールおよびメタノール可溶分を逆相カラムクロマトグラフィーに付し、pH2～3の25～50重量%のアセトニトリル水溶液で溶離後、pH2～3の90重量%以上のアセトニトリル水溶液で溶離した画分である。

好ましくは、脱水縮合を窒素ガス雰囲気下、段階的減圧及び昇温により行う。

好ましくは、逆相カラムクロマトグラフィーを、ODSカラムクロマトグラフィーにより行う。

本発明の別の側面によれば、上記した何れかの体力増進剤を含む補助食品が提供される。

【0012】

本発明のさらに別の側面によれば、体力増進剤又は補助食品の製造における、縮合度3～19の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物の使用が提供される。

本発明のさらに別の側面によれば、縮合度3～19の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物の有効量をヒトなどの哺乳動物に投与することを含む、体力を増進するための方法が提供される。

【0013】

【発明の実施の形態】

以下、本発明の実施態様および実施方法について詳細に説明する。

本発明の体力増進剤は、縮合度 3 ～ 1 9 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を有効成分として含むものであり、好ましくは、運動選手の持久力の維持又は向上のために、あるいは一般的に疲労回復のために広く使用することができる。

本発明の体力増進剤は、好ましくは長距離選手等の持久力を必要とする運動選手に投与することによってその効果を発揮できる。長距離選手の持久性トレーニングは例えば 2 1 k m / 日であるが、2 カ月間の合宿期間等では 4 0 ～ 6 0 k m / 日のトレーニングが負荷される。このようなトレーニングストレスに耐えられるか否かは長距離選手にとって重要な問題である。

【 0 0 1 4 】

例えばトレーニングストレスに対する抵抗性の指標の一つとして挙げられる体重変動では持久能力 (1 0 , 0 0 0 m) の高い選手では体重減少が少なく、体重変化量はこの指標となり得る。

本発明の縮合度 3 ～ 1 9 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を含む体力増進剤を摂取すると、トレーニング期間中における体重減少が少なく、体重回復も速いことから、運動選手の持久力の維持又は向上のために有用であると考えられる。

【 0 0 1 5 】

さらに、体力増進剤を摂取すると、体重減少が少なく体重回復も速いのみならず、ナチュラルキラー (N K) 細胞の有意な増加が認められ、免疫系が賦活化されることが判明した。これらの結果より、本発明の体力増進剤は、疲労回復、特には運動選手の疲労回復のために使用することができる。

【 0 0 1 6 】

本発明の体力増進剤及び補助食品においては、縮合度 3 ～ 1 9 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物が有効成分として用いられる。

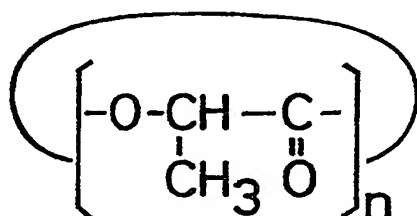
本明細書で言う「ポリ乳酸混合物」とは、縮合度 3 ～ 1 9 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸が任意の割合で存在する混合物を意味する。即ち、「混合物」という用語は、縮合度 3 ～ 1 9 の何れかを有するポリ乳酸の混合物であることを意味すると同時に、環状および鎖状のポリ乳酸の混合物を含む概念としても用いられる。このような「ポリ乳酸混合物」は、本明細書中以下に述べるように、乳酸を

脱水縮合し、適当な方法で精製することにより得ることができる。なお、本明細書では便宜上「ポリ乳酸混合物」という用語を用いたが、この中には一定の縮合度を有する環状のポリ乳酸または一定の縮合度を有する鎖状のポリ乳酸といった単一成分から成るポリ乳酸も含まれる。

縮合度とは、ポリ乳酸中における反復単位である乳酸単位の数意味する。例えば、環状のポリ乳酸は下記の構造式を有することが推測されるが、式中の n が縮合度を表す（即ち、 $n = 3 \sim 19$ ）。

【0017】

【化1】



【0018】

本明細書で単に「乳酸」と称する場合、この乳酸にはL-乳酸、D-乳酸またはこれらの任意の割合の混合物の全てが包含される。本発明においては好ましくは、乳酸は実質的にL-乳酸から成る。ここで言う「実質的に」とは、ポリ乳酸混合物中におけるL-乳酸単位の比率〔即ち、 $(\text{L-乳酸単位数} / \text{L-乳酸単位数} + \text{D-乳酸単位数}) \times 100$ 〕が、例えば70%以上、好ましくは80%以上、より好ましくは85%以上、さらに好ましくは90%以上、特に好ましくは95%以上であることを意味する。なお、ポリ乳酸混合物中におけるL-乳酸単位の比率は、出発物質として使用する乳酸中に存在するL-乳酸とD-乳酸の比率に依存する。

【0019】

縮合度3～19の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物の製造方法は、特に限定されるものではないが、例えば、特開平9-227388号公報、特開平10-130153号公報、または特願平11-39894号明細書（これらの特許明細書に記載の内容は全て引用により本明細書の開示として含める。）などに記

載の製造方法により得ることができる。

より具体的には、例えば、縮合度 3 ～ 1 9 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物は、下記の方法 A により得ることができる。

【 0 0 2 0 】

方法 A :

先ず、乳酸（好ましくは、実質的に L-乳酸から成る乳酸）を不活性雰囲気下で脱水縮合させる。不活性雰囲気としては、例えば、窒素ガス、アルゴンガスなどが挙げられるが、窒素ガスを用いるのが好ましい。

脱水縮合反応は、常圧～1 mmHg 程度の減圧下、110～210℃、好ましくは 130～190℃ の温度で行われるが、段階的減圧および段階的昇温によって行うのが特に好ましい。反応時間は適宜設定できるが、例えば 1～20 時間反応を行うことができる。段階的減圧および段階的昇温を用いる場合には、反応時間を 2 以上から成る部分的な反応時間に分け、それぞれの部分において圧力と温度を設定して反応を行う。段階的減圧を用いる場合は、例えば、常圧→150 mmHg→3 mmHg と減圧することができ、段階的昇温を用いる場合は、例えば、145℃→155℃→185℃ と昇温することができる。実際には、これらを組み合わせて、例えば、145℃ で常圧で 3 時間、145℃ で 150 mmHg で 3 時間、155℃ で 3 mmHg で 3 時間そして 185℃ で 3 mmHg で 1.5 時間反応を行うことができる。

【 0 0 2 1 】

次いで、この脱水縮合反応により得られた反応混合物にエタノールおよびメタノールを加え、濾過して濾液を乾燥してエタノールおよびメタノール可溶分が得られる。即ち、本明細書で言う「エタノールおよびメタノール可溶分」とはエタノールとメタノールの混合液に可溶な画分を意味する。なお、エタノールおよびメタノール可溶分を得る際には、脱水縮合反応の反応混合物をエタノールおよびメタノールと混合するが、その際のエタノールとメタノールの比率は適宜設定することができ、例えばエタノール：メタノール＝1：9 である。なお、反応混合物にエタノールとメタノールを添加する順番、方法などは限定されず、適宜選択することができ、例えば、脱水縮合反応の反応混合物に先ずエタノールを添加し

、次いでメタノールを添加することができる。

【0022】

上記で得られたエタノール・メタノール可溶分を逆相カラムクロマトグラフィー、特にオクタデシルシラン（ODS）カラムを用いたクロマトグラフィーに付し、まずpH2～3の25～50重量%のアセトニトリル水溶液で溶離する画分を除去し、次いでpH2～3の90重量%以上のアセトニトリル水溶液、好ましくは99重量%以上のアセトニトリル水溶液で溶離してくる画分を採取すると、縮合度3～19の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物が得られる。

上記のようにして得られた環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物は、水酸化ナトリウムなどのアルカリ物質で中和し、減圧乾燥後、常法により下記に述べるような所望の形態に製剤化することができる。

【0023】

本発明で用いる縮合度3～19の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を製造するための別法としては、例えば、特願平11-265715号明細書に記載された方法（方法Bとする）または特願平11-265732号明細書に記載された方法（方法Cとする）を挙げることができる（これらの特許明細書に記載の内容は全て引用により本明細書の開示として含める。）。以下、方法Bおよび方法Cについて具体的に説明する。

【0024】

方法B：

この方法は、ラクチドを $RYLi$ （式中、Rは脂肪族基又は芳香族基を示し、Yは酸素原子又はイオウ原子を示す）で表されるリチウム化合物の存在下で重合させることによって環状乳酸オリゴマーを製造する方法である。重合反応を実施する場合、リチウム化合物（ $RYLi$ ）の使用割合は、ラクチド1モル当たり、1～0.1モル、好ましくは0.2～0.3モルの割合である。反応温度は-100～0℃、好ましくは-78～-50℃である。反応は、-78～-50℃の温度で開始し、徐々に室温にまで昇温させるように実施するのが好ましい。反応は、好ましくは反応溶媒の存在下で実施される。反応溶媒としては、テトラヒドロフラン等の環状エーテルの他、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン等を用い

ることができる。反応雰囲気としては、窒素ガスやアルゴン等の不活性ガス雰囲気が用いられる。反応圧力は特に制約されず、好ましくは常圧である。

【0025】

なお、上記のようにして得られる乳酸オリゴマーの組成（即ち、環状乳酸オリゴマーと鎖状乳酸オリゴマーの混合比率）は、反応助剤として用いるリチウム化合物によって変動する。リチウム化合物として炭素数1～3のアルキルアルコールのリチウム化合物（ROLi）（式中、Rは炭素数1～3のアルキル基）を用いる場合には、環状乳酸オリゴマーと鎖状オリゴマーとの混合物（環状乳酸オリゴマーの割合：80～85重量%）が得られる。一方、リチウム化合物として α -ブチルアルコール等の炭素数4以上のアルキルアルコールのリチウム化合物や、チオフェノール化合物を用いるときには、実質的に環状乳酸オリゴマーのみを選択的に得ることができる。

【0026】

方法C：

この方法は、(i) 乳酸を350～400 mmHgの圧力条件で120～140℃の範囲の温度に加熱し、脱水縮合反応させるとともに、ラクチドを留出させずに副生水のみを留出除去する第1加熱工程、

(ii) 該第1加熱工程終了後、反応生成物を150～160℃の温度に加熱し、該反応圧力を降圧速度0.5～1 mmHg/分で15～20 mmHgまで降下させるとともに、その降圧に際し、ラクチドの留出を回避させながら副生水のみを留出除去し、該反応圧力が15～20 mmHgに降下後、同圧力条件及び反応温度150～160℃においてさらに反応を継続して鎖状乳酸オリゴマーを主成分とする脱水縮合物を生成させる第2加熱工程、

(iii) 該第2加熱工程終了後、0.1～3 mmHgの圧力条件で150～160℃で加熱して該鎖状乳酸オリゴマーを環化させ、環状オリゴマーを生成させる第3加熱工程、

からなることを特徴とする方法である。

【0027】

この方法ではまず、第1加熱工程において、減圧下において乳酸を加熱し、脱

水縮合反応させる。この場合の反応時間は3～12時間、好ましくは5～6時間である。この第1加熱下での反応は、その反応を円滑に進行させるために、乳酸の脱水縮合により生成する副生水を留去させるが、この場合、乳酸2分子の脱水縮合物であるラクチドが留去しないように実施する。このためには、反応圧力を減圧、好ましくは300～500 mmHg、より好ましくは350～400 mmHgに保持し、この圧力条件下において、100～140℃、好ましくは130～140℃の範囲に加熱するのがよい。この第1加熱工程での反応により、主に、乳酸の3～23分子の脱水縮合物を主成分とする反応生成物が生じる。

【0028】

上記第1加熱工程の終了後、第2加熱工程において、高められた平均重合度のオリゴマーが得られるように、前記第1加熱工程における反応温度よりも高められた温度、好ましくは145～180℃、より好ましくは150～160℃の温度に加熱するとともに、反応圧力を10～50 mmHg、好ましくは15～20 mmHgの圧力に降下させてさらに脱水縮合反応を継続する。

【0029】

この反応も、前記第1加熱工程の反応の場合と同様に、反応を円滑に進行させるために副生水を留去させるが、ラクチドが留去しない条件で実施する。反応圧力を前記範囲の圧力にまで降下させる速度（降圧速度）は、ラクチドの留出を回避し、且つ反応効率を高めるためには、0.25～5 mmHg/分、好ましくは0.5～1 mmHg/分の範囲に保持することが通常は必要である。前記範囲より低い降圧速度では、その所定圧まで降下させるのに必要な時間が長くなるため好ましくなく、一方、前記範囲より高い降圧速度では、ラクチドが副生水とともに留去するようになるので好ましくない。

【0030】

反応圧力が所定圧力にまで降下後、この反応圧力において、さらに反応を継続する。この場合の加熱時間は、3～12時間、好ましくは5～6時間である。

前記第2加熱工程での反応により、平均重合度が3～30、好ましくは3～23の乳酸オリゴマーが得られるが、この場合のオリゴマー中の環状オリゴマーの割合は、通常、70～80 wt %程度である。

【 0 0 3 1 】

上記第 2 加熱工程終了後、第 3 加熱工程において、反応圧力を 0. 2 5 ~ 5 m m H g、好ましくは 0. 5 ~ 1 m m H g に保持し、1 4 5 ~ 1 8 0 ° C、好ましくは 1 5 0 ~ 1 6 0 ° C の温度でさらに反応を継続する。反応時間は 3 ~ 1 2 時間、好ましくは 5 ~ 6 時間である。この場合に生じる副生水も留去させる。この場合、ラクチドの留去も回避させることが好ましいが、反応生成物にはラクチドは殆んど含まれないので、その降圧速度を格別遅くする必要はない。

前記第 3 加熱工程での反応により、平均重合度 3 ~ 3 0、好ましくは 3 ~ 2 3 で、かつ環状オリゴマーの割合が 9 0 重量 % 以上、好ましくは 9 9 重量 % 以上の乳酸オリゴマーが生成される。

なお、上記方法 A、B および C は本発明で用いるポリ乳酸混合物の製造方法の具体例の一部を示したものにすぎず、本発明においては他の方法で製造されたポリ乳酸混合物を用いることもできる。

【 0 0 3 2 】

本発明の体力増進剤の形態は特に限定されず、経口投与又は非経口投与用の製剤形態の中から目的に最も適した適宜の形態のものを選択することが可能であり、好ましくは経口投与用の製剤である。

経口投与に適した製剤形態としては、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、ドリンク剤、顆粒剤、細粒剤、シロップ剤、溶液剤、乳剤、懸濁剤、チュアブル剤などを挙げることができ、非経口投与に適する製剤形態としては、例えば、注射剤（皮下注射、筋肉内注射、又は静脈内注射など）、点滴剤、吸入剤、噴霧剤などが挙げられるが、これらに限定されることはない。

【 0 0 3 3 】

経口投与に適切な液体製剤、例えば、溶液剤、乳剤、又はシロップ剤などは、水、ショ糖、ソルビット、果糖などの糖類、ポリエチレングリコール、プロピレングリコールなどのグリコール類、ごま油、オリーブ油、大豆油などの油類、p-ヒドロキシ安息香酸エステル類などの防腐剤、ストロベリーフレーバー、ペパーミントなどのフレーバー類などを用いて製造することができる。また、カプセル剤、錠剤、散剤、又は顆粒剤などの固体製剤の製造には、乳糖、ブドウ糖、蔗

糖、マンニットなどの賦形剤、澱粉、アルギン酸ソーダなどの崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム、タルクなどの滑沢剤、ポリビニールアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチンなどの結合剤、脂肪酸エステルなどの界面活性剤、グリセリンなどの可塑剤などを用いることができる。

【0034】

非経口投与に適当な注射用又は点滴用の製剤は、好ましくは、受容者の血液と等張な滅菌水性媒体に有効成分である上記の物質を溶解又は懸濁状態で含んでいる。例えば、注射剤の場合、塩溶液、ブドウ糖溶液、又は塩水とブドウ糖溶液との混合物からなる水性媒体などを用いて溶液を調製することができる。腸内投与のための製剤は、例えば、カカオ脂、水素化脂肪、又は水素化カルボン酸などの担体を用いて調製することができ、座剤として提供される。また、噴霧剤の製造には、有効成分である上記の物質を微細な粒子として分散させることができ、受容者の口腔および気道粘膜を刺激せず、かつ有効成分の吸収を容易ならしめる担体を用いることができる。担体としては、具体的には、乳糖又はグリセリンなどが例示される。有効成分である物質及び使用する担体の性質に応じて、エアロゾル又はドライパウダーなどの形態の製剤が調製可能である。これらの非経口投与用製剤には、グリコール類、油類、フレーバー類、防腐剤、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、界面活性剤、可塑剤などから選択される1種又は2種以上の補助成分を添加することもできる。

【0035】

本発明の体力増進剤の投与量及び投与回数は、投与の目的、運動選手の場合には負荷される運動量、投与形態、摂取者の年齢、体重又は性別などの条件などを含む種々の要因により適宜設定することができるが、一般的には、有効成分の投与量として一日当り10～2000mg/kg、好ましくは10～200mg/kgである。上記投与量の製剤を一日1～4回程度に分けて投与することが好ましい。

本発明の体力増進剤の投与時期は特に限定されず、運動の前、運動中又は運動後などを含む任意の時期並びに任意の期間に渡って投与することができる。

【0036】

また、本発明は、縮合度3～19の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を含

む補助食品にも関する。即ち、本発明で用いる縮合度3～19の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物はまた、上記したような単独の製剤の形態で投与されるのみならず、飲食品の中に配合して用いることができる。ポリ乳酸混合物を配合できる飲食品の具体例としては、例えば、チューインガム、チョコレート、キャンディー、錠菓、ゼリー、クッキー、ビスケット、ヨーグルト等の菓子類、アイスクリーム、氷菓等の冷菓類、茶、清涼飲料（ジュース、コーヒー、ココア等を含む）、栄養ドリンク剤、美容ドリンク剤等の飲料、パン、ハム、スープ、ジャム、スパゲティー、冷凍食品など全ての飲食物を挙げることができる。あるいは、本発明で用いるポリ乳酸混合物は調味料、食品添加剤などに添加して用いることもできる。本発明の上記飲食品（補助食品）を用いることにより、体力増進効果を発揮でき、実質的に有害な副作用を示さない安全な飲食品を提供することができる。

【0037】

本発明の補助食品はあらゆる形態の飲食品を包含するものであり、その種類は特に制限されず、上記したような各種飲食物、あるいは各種栄養組成物、例えば各種の経口又は経腸栄養剤や飲料等に、本発明の体力増進剤を配合して補助食品として提供することができる。このような補助食品の組成としては、縮合度3～19の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物の他に、蛋白質、脂質、糖質、ビタミン及び／又はミネラル類などを含めることができる。補助食品の形態は特に限定されず、摂取しやすい形態であれば、固形、粉末、液体、ゲル状、スラリー状等のいずれであってもよい。

【0038】

補助食品中におけるポリ乳酸混合物の含有量は特に限定されないが、一般的には0.1～20重量%、より好ましくは0.1～10重量%程度である。

【0039】

補助食品に含まれるポリ乳酸混合物の量は、本発明の目的とする運動時の持久力並びに体力の向上を発揮できる程度に含まれることが好ましく、好ましくは運動前或いは運動時に摂取される飲食物1食中に0.1gから10g程度、より好ましくは0.5gから3g程度である。

以下の実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明は実施例によっていかなる点においても限定されることはない。

【0040】

【実施例】

製造例1：ポリ乳酸混合物（以下、CPLとも称する）の製造

マントルヒーターに収めたセパラブルフラスコにL-乳酸（D-乳酸も混入しているもの）500mlを入れた。窒素ガス300ml/分の流入及び攪拌を行い、溜出水は保温した下降型接続管を経て還流冷却器付フラスコに導きながら、145℃で3時間加熱した。更に150mmHgに減圧して同温度で3時間加熱した後、3mmHgの減圧下155℃で3時間、最後に3mmHgの減圧下185℃で1.5時間加熱し、反応生成物であるポリ乳酸を得た。

得られたポリ乳酸は100℃に保ち、エタノール100mlに続いてメタノール400mlをそれぞれ加えた後放冷した。これをメタノール500ml中に加え、よく攪拌して静置した後濾過して精製した。その濾液を減圧乾燥してアセトニトリルに溶解し、全量を200ml（原液）とした。

【0041】

この原液を、予め平衡化した逆相ODSカラム（TSK gel ODS-80TM）にかけ、0.01M塩酸を含む30%、50%および100%アセトニトリル（pH2.0）でステップワイズに溶離し、アセトニトリル100%溶出画分であるポリ乳酸（縮合度3～19）を得た。得られた物質の質量スペクトルを図14に示す。図14中の規則的なフラグメントイオンピークから明らかなように、得られたポリ乳酸の混合物は、環状縮合体を主体とし、直鎖状縮合体が少量混在した状態になっている。

【0042】

試験例1：

（試験方法）

試験の実施方法を図1に示す。CPL投与群（n=10）と対照群（n=10）に分け、夏期合宿期間（60日）とその後30日間を中心に、トレーニング量、体重変化、血液検査、血清脂質分析・定量、NK細胞数、plasma particle im

agesについて検討した。

CPL投与群では、1日当たり10gの量のCPLを60日間に渡り摂取させた。

【0043】

(結果)

1. トレーニング量に対する対照群並びにCPL投与群の体重変化

最初の3週間におけるときのトレーニング量(kg/日)と各群の体重変化を図2に示した。対照群に比べ、CPL投与群では平均的な体重減少が少なく、特に合宿後半にその傾向が強く認められた。

【0044】

2. 体重の日内変動における差

トレーニング量の多い日(30~40km)について、体重の日内変化を図3に示した。早朝、朝練習後、本練習前、本練習後、夕食前、翌日と6回に渡る体重測定では、その日の練習の影響が認められる。しかし、合宿最後になると、CPL投与群と対照群との間に差が認められるようになった。対照群では体重の回復が翌日まで遅延するが、CPL投与群では、体重回復が早いことが分かる。

この結果から、CPLを投与することによりトレーニングに対する耐久性が強く出現していることが分かる。

【0045】

3. 血液検査結果

最初の3週間にわたるトレーニング前後の血液検査結果を表1に示す。トレーニング前後での血液検査結果には、何れの測定値においても有意な差は認められなかった。

【0046】

【表 1】

	CK	GOT	GPT	LDH	T-ch	TG	HDL	BS	Fe
Control									
B.T.	232±103	29.8±9.1	24.2±11.9	213±43	168±34	80±20	76±17	85±6	104±35
A.T.	220±111	31.9±9.2	31.1±13.5	215±48	179±15	113±45	72±8	85±7	100±24
CPL									
B.T.	186±120	26.9±5.2	16.7±3.9	204±42	175±25	66±26	72±11	85±5	97±26
A.T.	240±191	36.1±20.7	36.8±30.2	216±31	193±22	109±90	7±12	87±5	138±41
	WBC	RBC	Hgb	Hct	MCV	MCH	MCHC	Plt	
Control									
B.T.	519±10.0	478.9±35.6	15.1±1.1	44.9±3.0	93.8±3.5	31.6±1.2	33.9±0.5	18.3±3.1	
A.T.	59.0±11.3	489.0±38.4	15.0±1.1	45.4±3.0	92.8±3.1	30.8±1.4	33.1±0.5	18.2±3.6	
CPL									
B.T.	58.9±8.8	480.0±37.7	15.2±0.8	44.9±2.4	92.6±4.3	31.7±1.1	33.8±0.5	17.4±2.3	
A.T.	83.9±3.8	489.7±52.2	15.2±0.5	45.5±1.2	93.0±1.1	30.9±1.0	33.3±0.5	19.5±2.5	

表 1 3週間にわたるトレーニング前後の血液検査結果

【0047】

4. Plasma lipidに対する影響

合宿30日後のplasma lipidの結果を図4に示した。CPL投与群ではplasma FFAが極めて高まり、plasmaCE、並びに総リン脂質(TPL)にも増加が起きた。しかし、plasmaTGには増加はなかった。

【0048】

5. 赤血球脂質の変化

合宿期間終了1カ月ごとに赤血球脂質を分析・定量した(図5)。1mlの赤血球脂質として表示したが、PE(ホスファチジルエタノールアミン)、PC(ホスファチジルコリン)、PS(ホスファチジルセリン)について、それぞれCPL投与群での脂肪酸組成率の有意な変化が認められた。量的に多いPCでは

ノール酸の増加があった。

【0049】

6. Plasma particle image

ALTRA-EPICSを用いて、plasma particle imageを作成した（図6）。典型的例では、CPL投与群のplasmaには小さなparticleが多く出現していることが分かる。この結果を図7にまとめた。統計学的にもCPL投与により全体的にplasma particleが小さくなっていることが分かる。

【0050】

7. NK細胞

ALTRA-EPICSを用いて、CD56によるNK細胞（％）を表示した。図8はその結果を示す。CPL投与により、NK細胞の有意な増加が認められた。

【0051】

8. 10000m走の記録の更新

合宿2カ月後に10000m走の記録会を実施した。トレーニングに耐える身体とともに、持久性能の向上をテストする方法である。

対照群では10名中の3名が記録を更新したのに対して、CPL投与群では9名中の6名が記録を更新した。CPL投与群では対照群に比べ、約2倍の記録更新者が出現した。

【0052】

9. まとめ

上記結果をまとめると以下の通りである。

（1）CPL投与群では体重減少が少なく、体重回復も速い。

（2）CPL投与群ではplasma lipidsのplasma CE、FFA、TPLに有意な増加が認められた。

（3）赤血球脂質ではPE（ホスファチジルエタノールアミン）に増加が認められた。

（4）Plasma particle imageには有意な変化が生じていた。

（5）CD56によるNK細胞はCPL投与により増加が生じていた。

(6) 10,000 m 走記録の更新では、CPL 投与群で 2 倍となった。

これらの結果から、CPL 投与は単に体重、脂肪組織に限定されず、生体全体のストレス対応システムに影響しているものと考えられる。また、CPL 投与によりトレーニングに対する耐久性が増大することから、補助食品等として有用である。

【0053】

試験例 2 :

(方法)

対象は、健常な成人男子 3 名 (平均年齢 45 歳) とした。運動負荷強度は、血中乳酸濃度 4 mM レベルを指標とした持久的運動を用いた。この 4 mM レベルの負荷強度を求める方法は、トレッドミル (傾斜角を 8 % に固定) を用い、4 ~ 5 種類の異なった速度を各個人の運動能力に応じて選び、低速度からそれぞれ 6 分間のランニングを行わせた。各運動の間には、6 分間の休息時間を入れた。血中乳酸濃度は、各 6 分間の運動終了直後に指先から微量の採血を行って測定した。血中乳酸 4 mM レベルの判定は、トレッドミル速度に対して血中乳酸濃度をプロットして、乳酸濃度が 4 mmol / l に相当する速度を内挿法にて算出した。本試験では、この 4 mM レベルに相当するトレッドミル速度で 20 分間の持久走を CPL 投与 12 日、20 日および 40 日後にそれぞれ負荷して、その時のエネルギー代謝の変動を比較検討した。運動時の環境条件は、気圧 760 mmHg、室温 20℃、相対湿度 55 % に保持するように環境制御を行った。なお、CPL の 1 日投与量は 10 g とした。

測定項目および測定方法は、血中乳酸濃度がグルコース・ラクテートアナライザー 2300 STAT (YSI 社)、エネルギー代謝量がテレメトリー式呼吸代謝計測装置 K4 (Cosmed 社) をそれぞれ用いて求めた。

【0054】

(結果)

各投与条件下での運動中および回復期 (10 分間) におけるエネルギー消費量の経時的変化 (図 9) は、運動中、CPL 投与 40 日後が CPL 投与 12 日および 20 日後に比較して低値を示していた。なお、運動中の全エネルギー消費量は

、CPL投与12日後が300kcal、投与20日後が306kcal、投与40日後が286kcalであった。

【0055】

図10に示した各条件下での運動中および回復期における呼吸商の経時的変化は、運動中および回復期とも投与40日後が投与12日および投与20日後に比して、高値を維持していた。呼吸商より推定した脂肪および糖質からのエネルギー消費量は、運動中、投与12日後で脂肪が188kcal、糖質が112kcal、投与20日後で脂肪が172kcal、糖質が135kcalとなり、さらに、投与40日後では脂肪のエネルギー消費量が66kcalに低下したのに対して、糖質が220kcalに上昇した。

【0056】

上記した通り、試験例2では、運動中、CPL投与12日および20日後の呼吸商と比較して、CPL投与40日後では顕著な呼吸商の上昇が見られた。これらの結果は、運動習慣を有していないヒトでは長期間、CPL投与を継続すると、運動のエネルギーが主として糖代謝に依存してくる可能性を示唆している。

【0057】

試験例3：

(方法)

対象は、主に糖代謝が中心の競技で、日常、激しいトレーニングを行っている競艇選手3名(平均年齢19歳)とした。運動負荷方法は、CPL投与前、CPL投与14日および30日後にローイングエルゴメーターを用い、試験例2と同様に、血中乳酸濃度を指標とした運動を20分間に渡り行い、その後、10分間の休息を挟み、1000mタイムトライアルを負荷して、エネルギー代謝及びパフォーマンステストを比較検討した(エネルギー代謝に関しては、CPL投与前と投与14日後の比較)。なお、CPLの1日投与量は6gとした。

【0058】

(結果)

図11に示した血中乳酸濃度を指標とした運動時(20分間)の全エネルギー消費量、糖質および脂肪からのエネルギー消費量は、CPL投与前および投与1

4日後のいずれもほぼ同値であった。次に、休息後の1000mタイムトライアルは、投与前が3分26秒5であったのに対して、投与14日後で3分23秒6、さらに、投与30日では3分20秒7と顕著な短縮が認められた。タイムトライアル後の血中乳酸濃度(図12)は、CPL投与14日および30日後のいずれも投与前に比して、高値を示した。図13に示した全エネルギー消費量は、CPL投与14日後(67kcal)では投与前(78kcal)に比較して、低値が認められた。

【0059】

上記した通り、糖代謝が中心の競技で、日常、激しいトレーニングを行っているスポーツ選手では、CPL投与により糖質の嫌気性および好気性代謝を改善させながら、より効率的なエネルギー利用が行われ、パフォーマンスを向上できる可能性が示唆される。

【0060】

【発明の効果】

本発明の体力増進剤は、例えば、運動選手の持久力の維持又は向上のために使用したり、疲労回復のために使用することができる。本発明の体力増進剤を運動選手に投与することによりトレーニングに対する耐久性が増大することから、本発明の体力増進剤は、例えば、競技力の向上のための補助的な手段として有効である。

また、本発明において有効成分として用いられるポリ乳酸混合物は、生体成分に由来する乳酸の低縮合体であることから、生体適合性が高く、副作用が少ない。

【図面の簡単な説明】

【図1】

図1は、本実施例で行った試験の実施方法を示す図である。

【図2】

図2は、CPL投与3週間のトレーニング量と体重の変化を示す図である。

【図3】

図3は、体重の日内変化を示す図である。

【図 4】

図 4 は、合宿 3 0 日後の plasma lipid の変化を示す図である。

【図 5】

図 5 は、赤血球脂質の変化を示す図である。

【図 6】

図 6 は、plasma particle image を示す図である。

【図 7】

図 7 は、対照群と C P L 投与群における plasma particle の比較を示す図である。

【図 8】

図 8 は、C D 5 6 による N K 細胞の比率 (%) を示す図である。

【図 9】

図 9 は、運動中および回復期におけるエネルギー消費量の経時的变化を示す図である。

【図 1 0】

図 1 0 は、運動中および回復期における呼吸商の経時的变化を示す図である。

【図 1 1】

図 1 1 は、C P L 投与の前後におけるエネルギー消費量の変化を示す図である。

【図 1 2】

図 1 2 は、タイムトライアル後の血中乳酸濃度の変化を示す図である。

【図 1 3】

図 1 3 は、C P L 投与の前後におけるエネルギー消費量の変化を示す図である。

【図 1 4】

図 1 4 は、本明細書の製造例 1 で得られたポリ乳酸混合物の質量スペクトルを示す。

【書類名】

図面

【図 1】

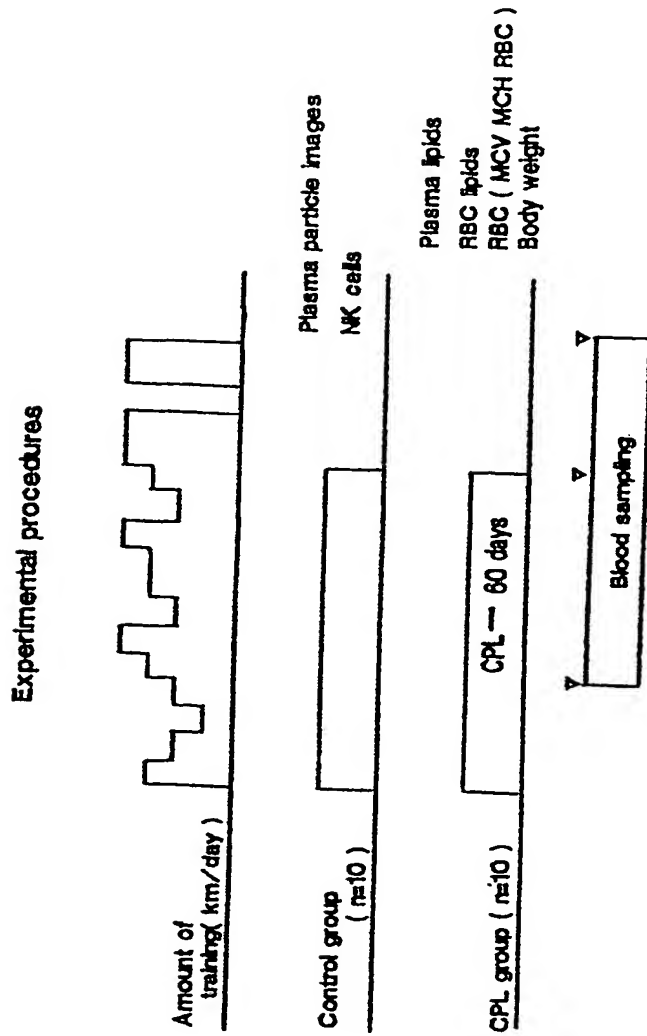


図 1 本研究の実施方法

【図2】

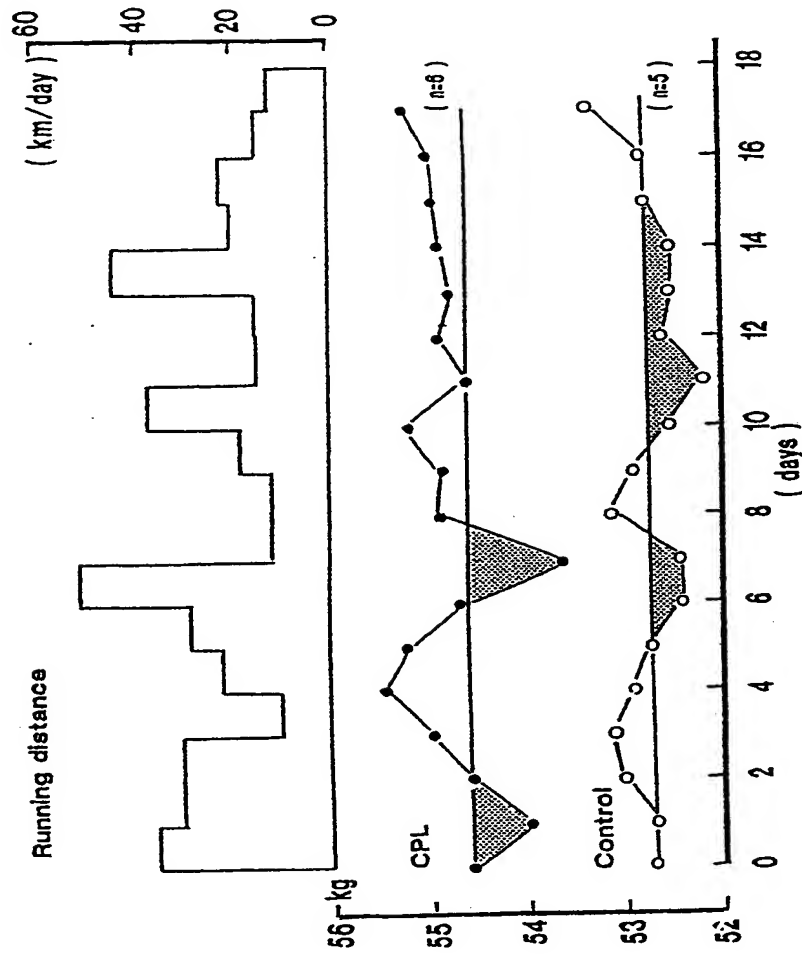


図2 CPL投与3週間のトレーニング量と体重の変化

【図 3】

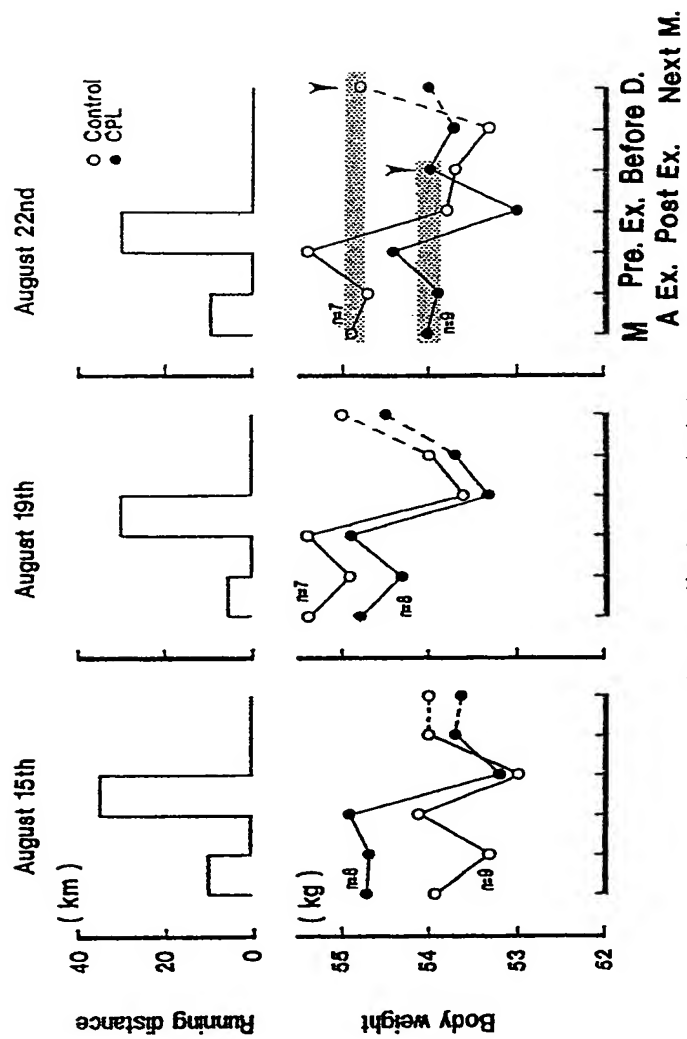


図 3 体重の日内変化

【図 4】

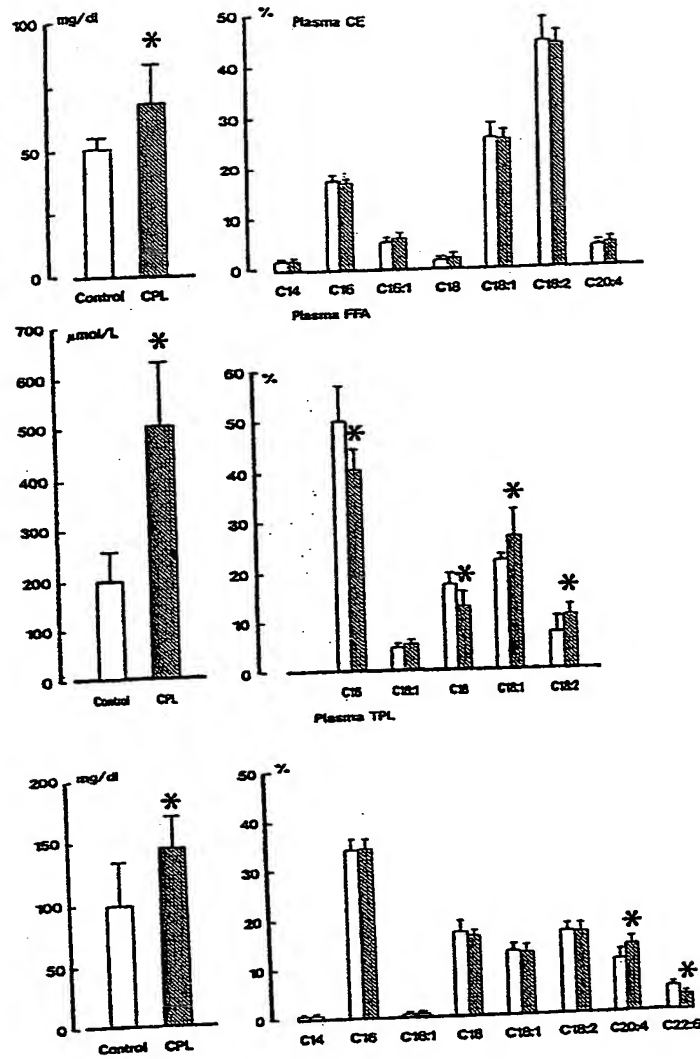


図 4 合宿 30 日後の plasma lipid の変化

【図 5】

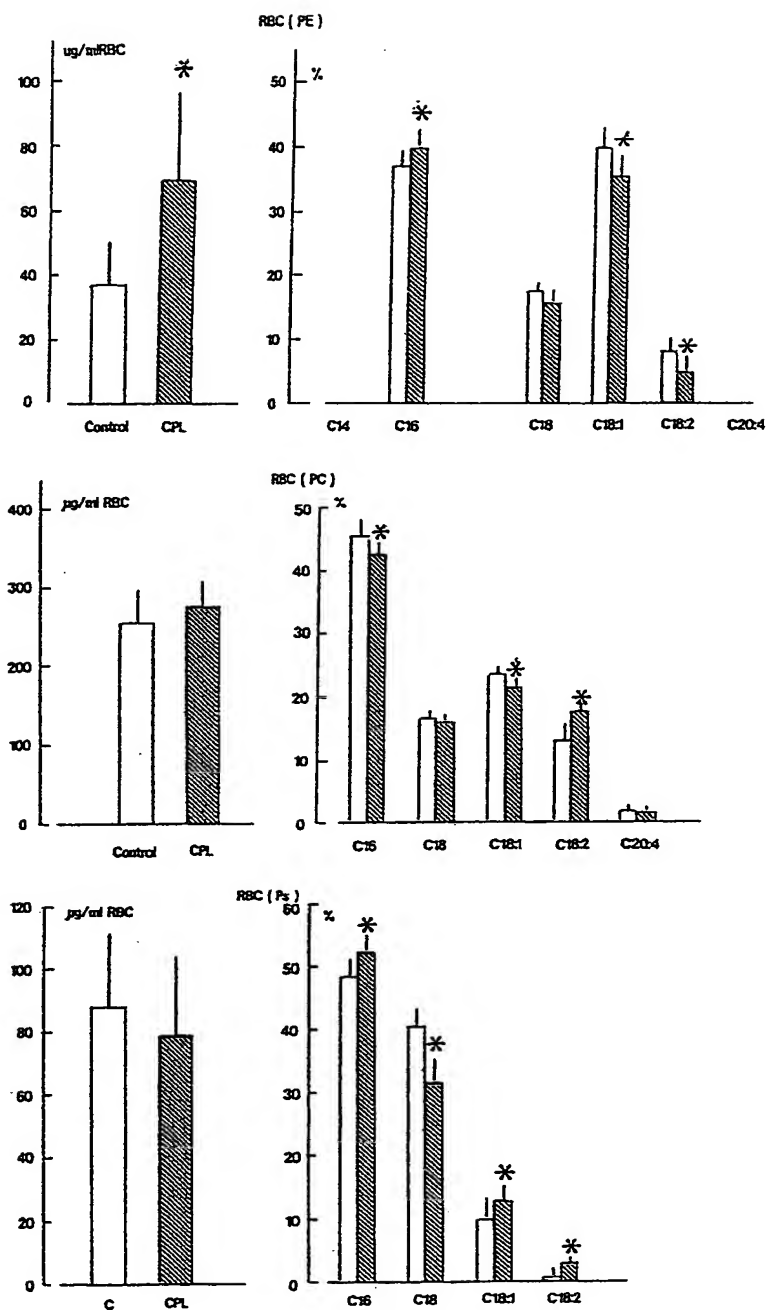
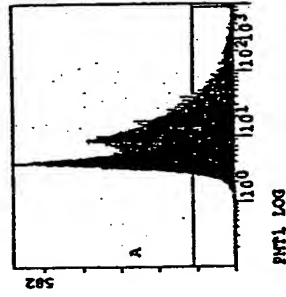


図 5 赤血球脂質の変化

【図 6】

Plasma particle image



CPL.

Control

図 6 Plasma particle image

【図 7】

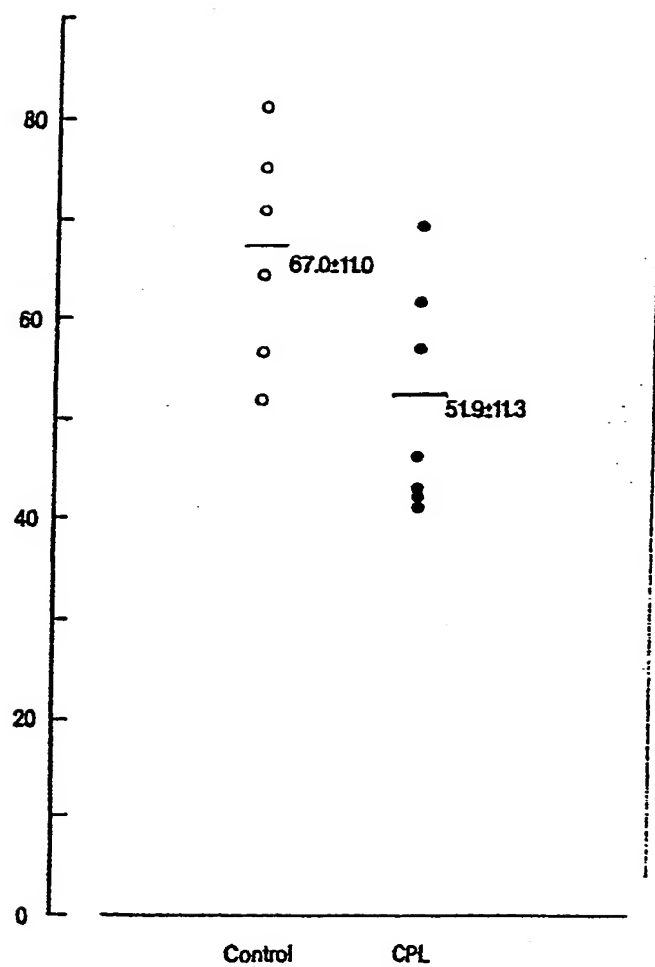


図 7 対照群と CPL 投与群における plasma particle

【図 8】

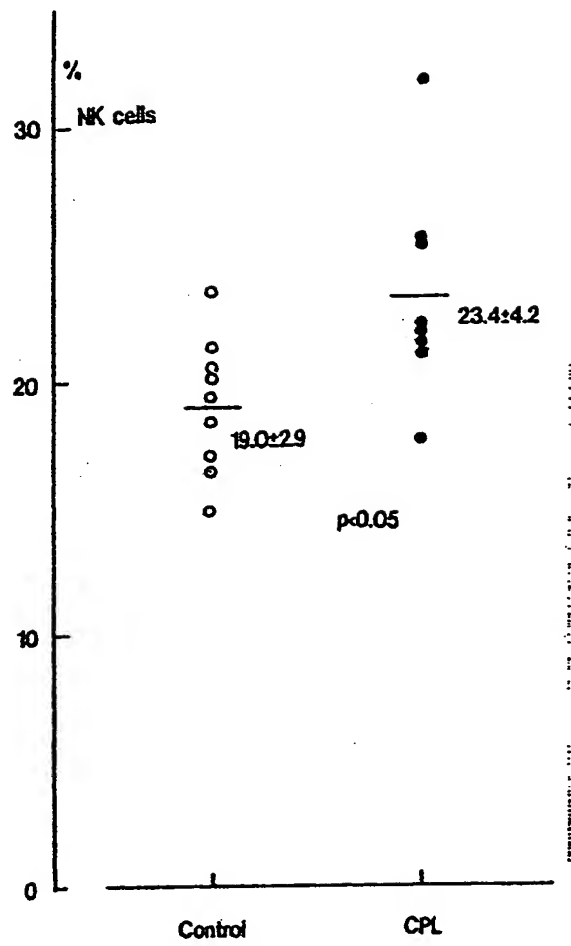


図 8 CD56 による NK 細胞 (%)

【図 9】

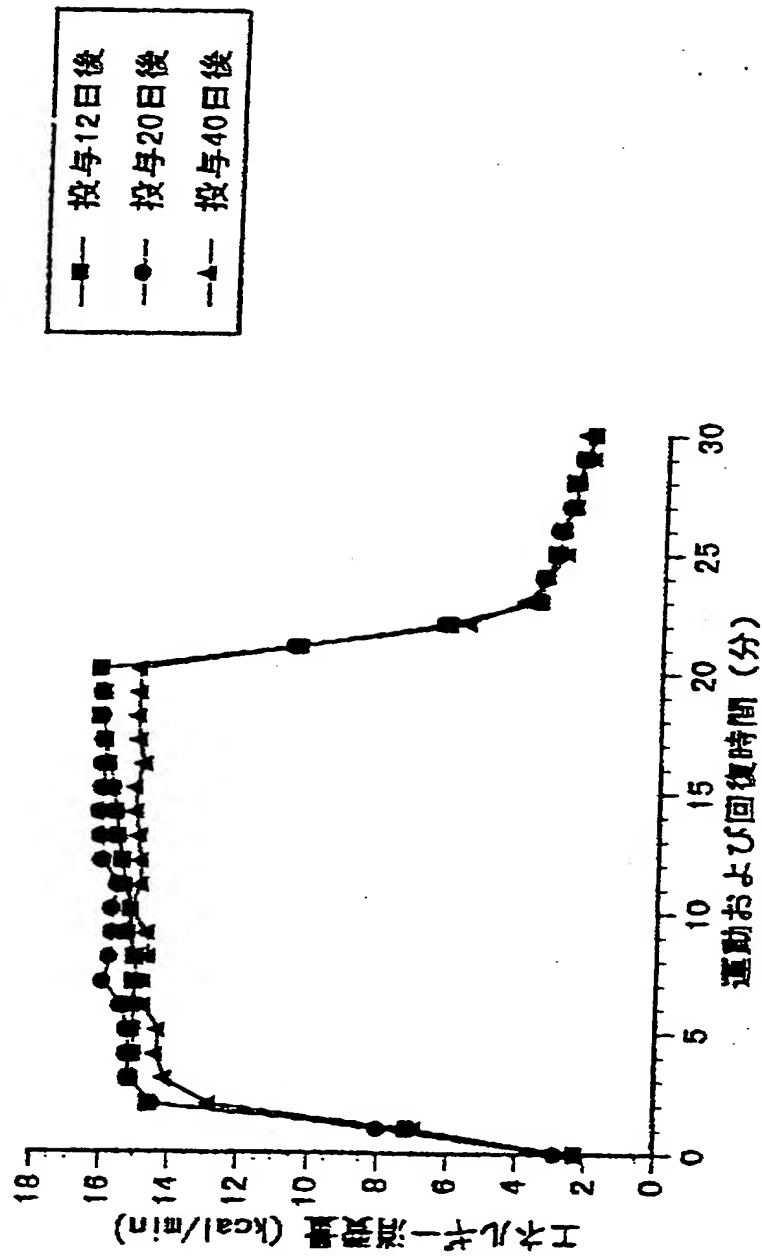


図 9 エネルギー消費量の経時的変化

【図10】

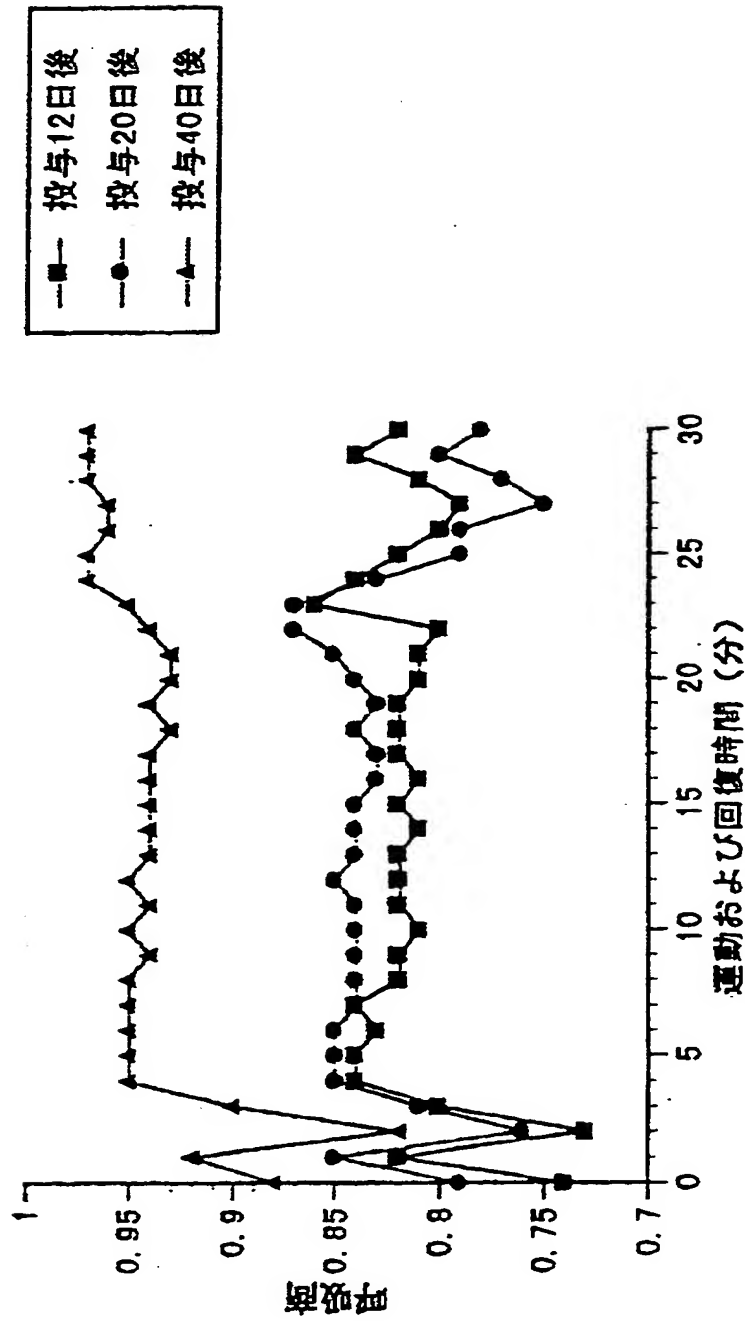
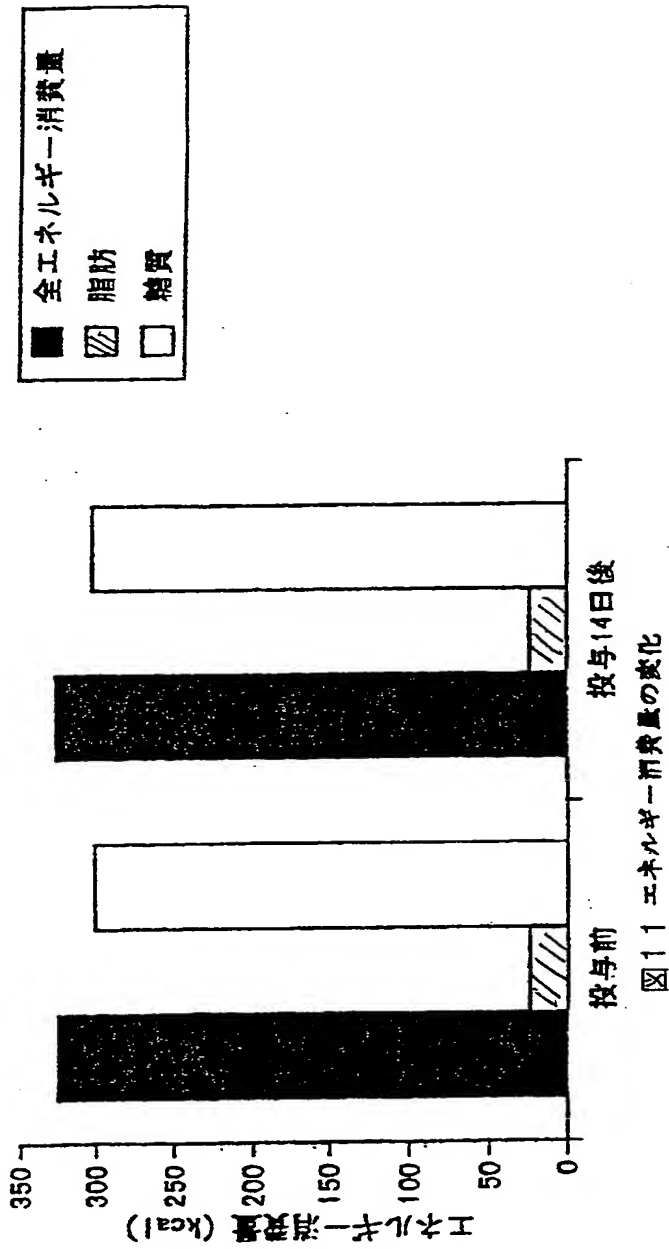
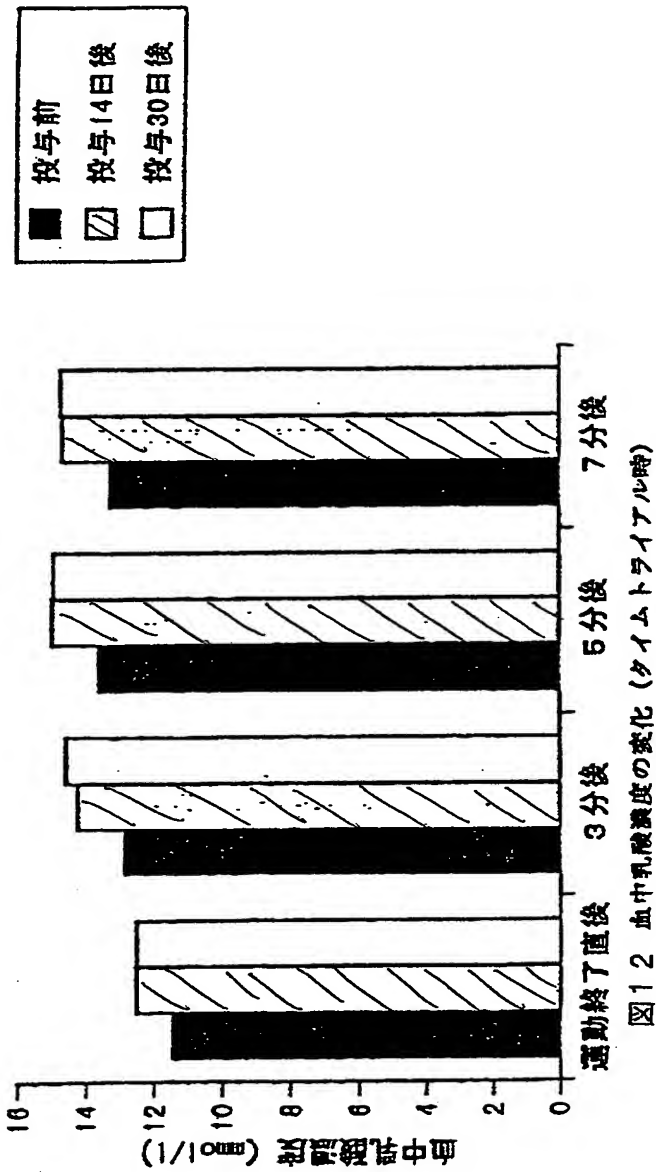


図10 呼吸商の経時的変化

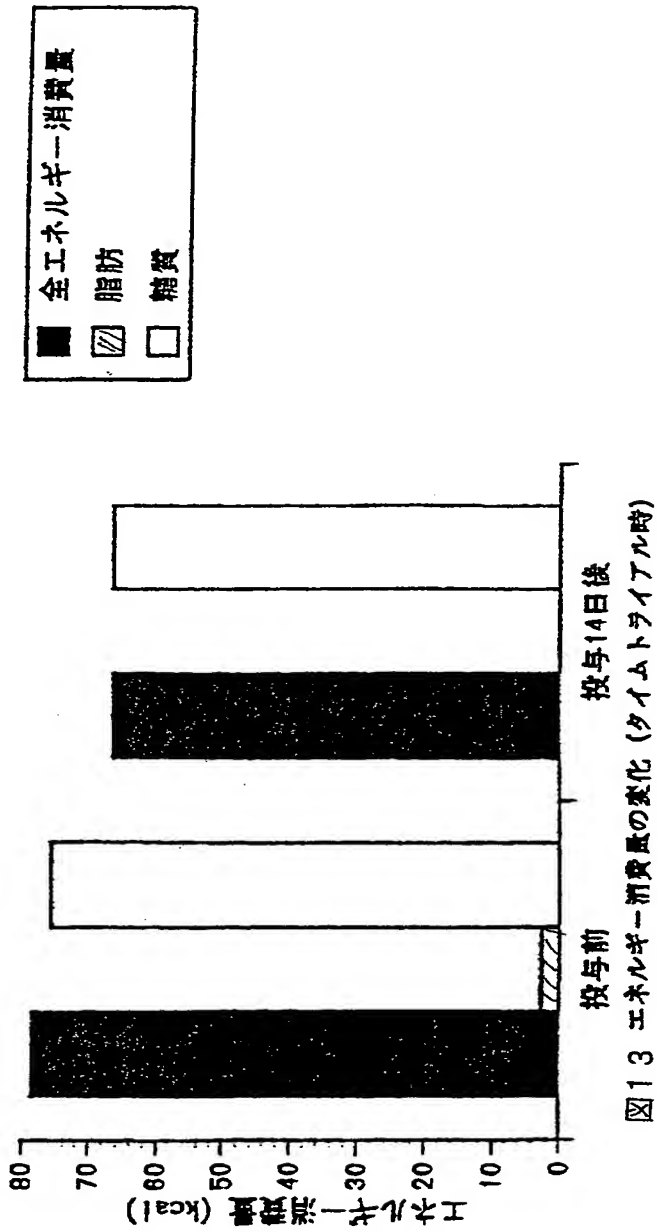
【図11】



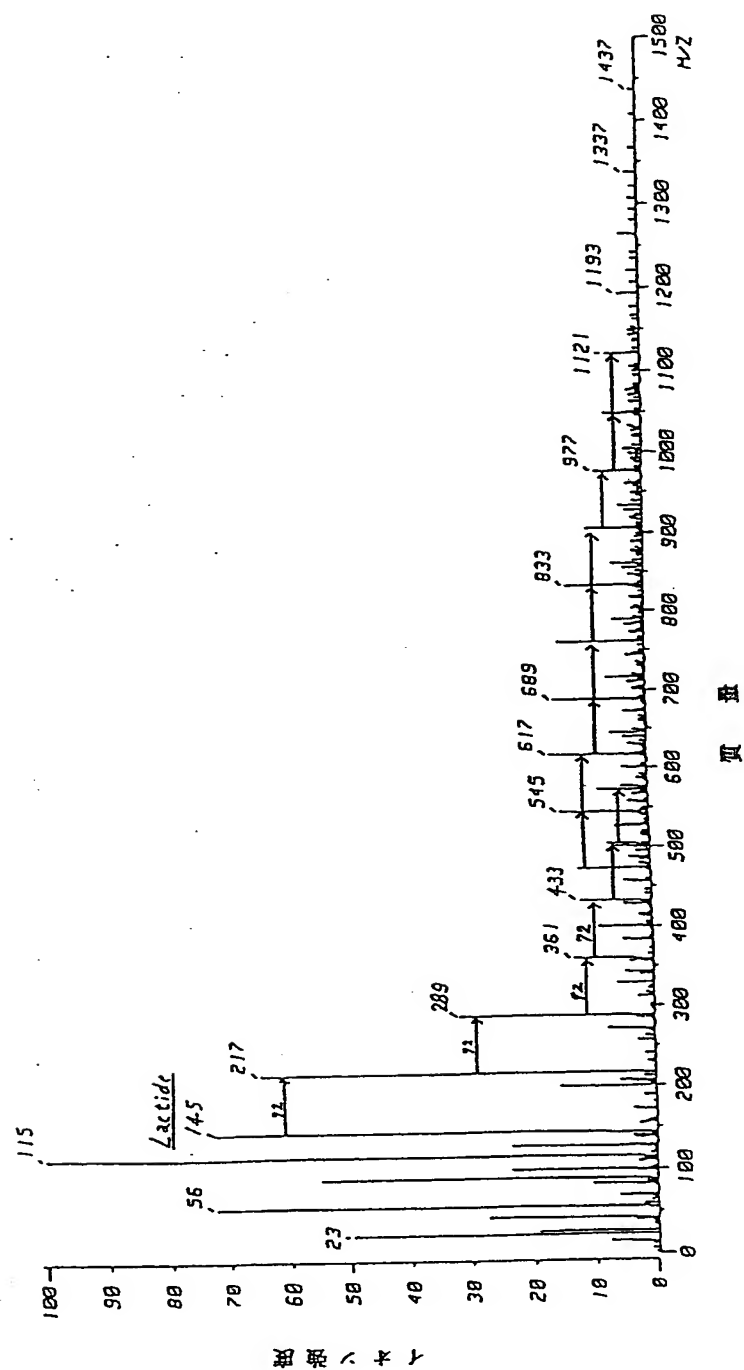
【図12】



【図13】



【図 14】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 スポーツ愛好家又はスポーツ選手等の運動持久力の向上を目指す人の運動能力を高めるのに有効である体力増進剤を提供すること。

【解決手段】 縮合度 3 ～ 1 9 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を含む体力増進剤。

【選択図】 なし

出願人履歴情報

識別番号

[596031963]

1. 変更年月日

1996年 3月 7日

[変更理由]

新規登録

住 所

神奈川県伊勢原市下糟屋164番地

氏 名

東海教育産業株式会社

出 願 人 履 歷 情 報

識別番号 [592066572]

1. 変更年月日 1993年 8月31日
[変更理由] 住所変更
住 所 京都府福知山市笹尾町995番地
氏 名 天藤製薬株式会社

